

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
20 février 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 03/014093 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07D 243/08, A61K 7/13

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/02822

(22) Date de dépôt international : 7 août 2002 (07.08.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
01/10597 8 août 2001 (08.08.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).

(84) États désignés (regional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

Publiée :

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : SABELLE, Stéphane [FR/FR]; 5, rue de la Harpe, F-75005 Paris (FR). TERRANOVA, Eric [FR/FR]; 102, avenue de la Bastide, F-06520 Magagnosc (FR).

— avec rapport de recherche internationale

(74) Mandataire : FEVRIER, Murielle; L'Oréal - DPI, 6, rue Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy Cedex (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: COMPOSITION FOR DYEING KERATINOUS FIBRES CONTAINING A PARAPHENYLENEDIAMINE SUBSTITUTED BY A DIAZACYCLOHEPTANE RADICAL

(54) Titre : COMPOSITION POUR LA TEINTURE DE FIBRE KERATINIQUES CONTENANT UNE PARAPHENYLENEDIAMINE SUBSTITUÉE PAR UN RADICAL DIAZACYCLOHEPTANE

(57) Abstract: The invention concerns a composition for oxidation dyeing of keratinous fibres, in particular human hair, comprising an oxidation base of the type paraphenylenediamine substituted by a diazacycloheptane radical as formula (I). The invention also concerns the method for dyeing keratinous fibres using said composition and the novel compounds mentioned above.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet une composition pour la teinture par oxydation des fibres kératiniques, en particulier des cheveux humains, comprenant une base d'oxydation du type paraphénylénediamine substituée par un radical diazacycloheptane de formule (I). L'invention concerne aussi le procédé de teinture des fibres mettant en oeuvre cette composition, ainsi que les composés nouveaux du type précédemment cité.

WO 03/014093 A1

**COMPOSITION POUR LA TEINTURE DE FIBRES KERATINIQUES  
CONTENANT UNE PARAPHÉNYLENEDIAMINE SUBSTITUÉE PAR UN RADICAL  
DIAZACYCLOHEPTANE**

L'invention a pour objet une composition pour la teinture par oxydation des fibres kératiniques, en particulier des cheveux humains, comprenant une base d'oxydation du type paraphénylenediamine substituée par un radical diazacycloheptane. L'invention concerne aussi le procédé de teinture des fibres mettant en œuvre cette composition, ainsi que les composés nouveaux du type précédemment cité.

Il est connu de teindre les fibres kératiniques et en particulier les cheveux humains avec des compositions tinctoriales contenant des précurseurs de colorant d'oxydation, appelés généralement bases d'oxydation, tels que des ortho ou paraphénylenediamines, des ortho ou paraaminophénols et des composés hétérocycliques. Ces bases d'oxydation sont des composés incolores ou faiblement colorés qui, associés à des produits oxydants, peuvent donner naissance par un processus de condensation oxydative à des composés colorés.

On sait également que l'on peut faire varier les nuances obtenues avec ces bases d'oxydation en les associant à des modificateurs de coloration appelés généralement coupleur, ces derniers étant choisis notamment parmi les métadiamines aromatiques, les métaaminophénols, les métadiphénols et certains composés hétérocycliques tels que des composés indoliques.

La variété des molécules mises en jeu au niveau des bases d'oxydation et des coupleurs permet l'obtention d'une riche palette de couleurs.

La coloration dite "permanente" obtenue grâce à ces colorants d'oxydation, doit par ailleurs satisfaire un certain nombre d'exigences. Ainsi, elle doit être sans inconvénient sur le plan toxicologique, elle doit permettre d'obtenir des nuances dans l'intensité souhaitée et présenter une bonne tenue face aux agents extérieurs tels que la lumière, les intempéries, le lavage, les ondulations permanentes, la transpiration et les frottements.

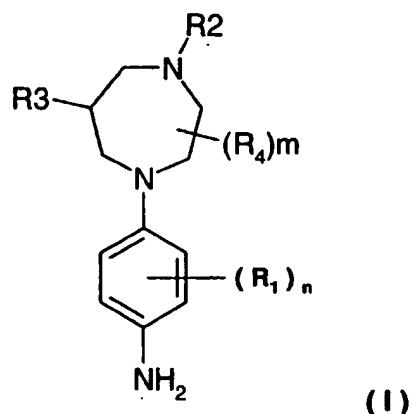
Les colorants doivent également permettre de couvrir les cheveux blancs, et être enfin les moins sélectifs possibles, c'est-à-dire permettre d'obtenir des écarts de coloration les plus faibles possibles tout au long d'une même fibre kératinique, qui est en général différemment sensibilisée (i.e. abîmée) entre sa pointe et sa racine.

Il est déjà connu d'utiliser des dérivés 1,4-diazacycloheptane pour la coloration par oxydation de fibres kératiniques. Par exemple, le brevet US 6 165 230 décrit une composition tinctoriale contenant des dérivés 1,4-diazacycloheptane substitués sur les deux atomes d'azote du cycle par un groupement aminobenzène qui 5 permet d'obtenir des colorations intenses.

Le but de la présente invention est de fournir de nouvelles compositions pour la teinture de fibres kératiniques ne présentant pas les inconvénients de celles de la technique antérieure. En particulier, le but de la présente invention est de fournir des compositions qui présentent des teintures puissantes, peu sélectives et 10 particulièrement résistantes, tout en étant capables d'engendrer des colorations intenses dans des nuances variées, en particulier dans les nuances fondamentales.

Ce but est atteint avec la présente invention qui a pour objet une composition pour la teinture par oxydation des fibres kératiniques comprenant une base d'oxydation de formule (I) suivante et/ou les sels d'addition correspondants :

15



dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente

20 - un atome d'halogène, de préférence chlore ou brome ;

- une chaîne hydrocarbonée en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, saturée ou pouvant contenir une ou plusieurs liaisons doubles et/ou une ou plusieurs liaisons triples, linéaire ou ramifiée pouvant former un cycle ayant de 3 à 6 chaînons, un ou plusieurs atomes de carbone pouvant être remplacés par un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre, par un groupement SO<sub>2</sub>,

25 ou lorsque le carbone est terminal par un atome d'halogène, de préférence un atome

de chlore ou de brome ; ledit radical  $R_1$  ne comportant pas de liaison peroxyde, ni de radicaux diazo, nitro ou nitroso ;

- $n$  est compris entre 0 et 4 inclus, étant entendu que lorsque  $n$  est supérieur ou égal à 2 alors les radicaux  $R_1$  peuvent être identiques ou différents,

5     •  $R_2$  représente

- un atome d'hydrogène ;
- un radical alkyle pouvant être insaturé, non substitué ou substitué par un ou plusieurs radicaux carboxylique, alkylcarbonyle, alcoxycarbonyle, carbamoyle, mono- ou di-alkylcarbamoyle, hétérocyclique azoté, oxygéné et/ou soufré, saturé et/ou insaturé à 4,

10    5, 6 ou 7 atomes ;

- un radical alkyle pouvant être insaturé, substitué en position 2 ou plus par un ou plusieurs radicaux hydroxy, alcoxy, amino, mono- ou di-alkylamino, thiol ou halogène ;
- un radical alkylcarbonyle ;
- un radical alcoxycarbonyle ;

15    - un radical mono- ou di-alkylcarbamoyle ;

- un radical carbamoyle ;
- un radical  $R_6R_7N-C=NR_5$  où  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  représentent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un radical hydroxyalkyle, de préférence  $R_5$  est l'hydrogène et  $R_6$  et  $R_7$  sont choisis parmi l'hydrogène ou un méthyle,

20    •  $R_3$  représente

- un atome d'hydrogène,
- un radical alkyle pouvant être insaturé ;
- un radical hydroxy,
- un radical hydroxyalkyle ;

25    - un radical alcoxy ;

- un radical alcoxyalkyle ;
- un radical alkylcarbonyle ;
- un radical hydroxyalcoxyalkyle ;
- un radical amino,

30    - un radical moalkylamino ou dialkylamino ;

- un radical aminoalkyle, l'amine pouvant être mono ou disubstitué par un radical alkyle, acétyle ou hydroxyalkyle ;
- un radical hydroxy- et amino- alkyle ;

- un radical carboxyle ;
- un radical carboxyalkyle ;
- un radical carbamoyle ;
- un radical carbamoylalkyle ;

5 - un radical alkoxy carbonyle ;

- un radical mono- ou dialkyl- aminocarbonyle ;
- $R_4$  représente
- un radical alkyle pouvant être insaturé ;
- un radical hydroxyalkyle ;

10 - un radical alcoxyalkyle ;

- un radical alkylcarbonyle ;
- un radical hydroxyalcoxyalkyle ;
- un radical aminoalkyle, l'amine pouvant être mono ou disubstitué par un radical alkyle, acétyle, hydroxyalkyle ;

15 - un radical hydroxy- et amino- alkyle ;

- un radical carboxyle ;
- un radical carboxyalkyle ;
- un radical carbamoyle ;
- un radical carbamoylalkyle ;

20 - un radical alkoxy carbonyle ;

- un radical mono- ou dialkyl- aminocarbonyle ;
- $m$  est compris entre 0 et 4 inclus, étant entendu que lorsque  $m$  est supérieur ou égal à 2 alors les radicaux  $R_4$  peuvent être identiques ou différents.

Les composés de formule (I) sont des paraphénylène diamines substituées par un substituant du type 1,4-diazacycloheptane, substituant aussi appelé dans la littérature 1,4-diazépane.

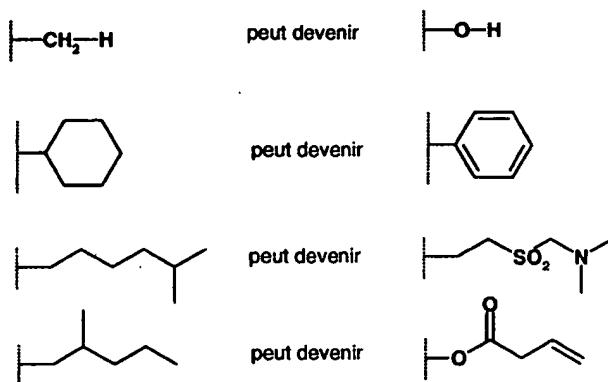
Dans les définitions ci dessus, les radicaux ou groupes alkyle sont linéaires ou ramifiés et comprennent, sauf autre indication, de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence 1 à 6 atomes de carbone. Un radical alcoxy est un radical alkyl-O, le groupe alkyle étant tel que défini précédemment.

On entend par un radical alkyle insaturé, un alkyle de 2 à 10 atomes de carbone et comprenant une ou plusieurs doubles et/ou triples liaisons.

Un radical alkyle substitué est un alkyle mono ou polysubstitué. Par exemple, un hydroxyalkyle ou un aminoalkyle est un alkyle qui peut être substitué par un ou plusieurs groupe hydroxy ou amino. Un radical alkyle substitué en position 2 ou plus est un alkyle de formule  $-\text{CH}_2\text{-R}$ , R étant un alkyle substitué.

5 Selon l'invention, lorsque qu'il est indiqué qu'un ou plusieurs des atomes de carbone du radical  $\text{R}_1$  peuvent être remplacés par un atome d'oxygène, d'azote, ou de soufre ou par un groupement  $\text{SO}_2$ , et/ou que ledit radical  $\text{R}_1$  peut contenir une ou plusieurs liaisons doubles et/ou une ou plusieurs liaisons triples, cela signifie que l'on peut, à titre d'exemple, faire les transformations suivantes :

10



Lorsque n est égal à 0, le cycle benzénique est  $\text{NH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-N-}$ .

15 Dans la formule (I), lorsque n est différent de zéro, le radical  $\text{R}_1$  est par exemple choisi parmi un atome de chlore, un radical méthyle, éthyle, isopropyle, vinyle, allyle, méthoxyméthyle, hydroxyméthyle, 1-carboxyméthyle, 1-aminométhyle, 2-carboxyéthyle, 2-hydroxyéthyle, 3-hydroxypropyle, 1,2-dihydroxyéthyle, 1-hydroxy-2-aminoéthyle, 1-amino-2-hydroxy éthyle, 1,2-diaminoéthyle, méthoxy, éthoxy, allyloxy, 2-hydroxyéthoxy.

20 Lorsque n est différent de zéro,  $\text{R}_1$  est de préférence un radical alkyle, hydroxyalkyle ou aminoalkyle, alcoxy, hydroxylcoxy. Dans ce cas,  $\text{R}_1$  peut être choisi parmi un radical méthyle, hydroxyméthyle, 2-hydroxyéthyle, 1,2-dihydroxyéthyle, méthoxy, 2-hydroxyéthoxy et plus préférentiellement, un radical méthyle, un radical hydroxyméthyle ou un radical 1,2-dihydroxyéthyle.

25 Selon un mode de réalisation préféré, les bases d'oxydations de formule (I) sont telles que n est égal à 0 ou 1.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, le radical  $R_2$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, un radical alkyle substitué par un hétérocyclique azoté, oxygéné et/ou soufré, saturé ou insaturé, à 4, 5, 6 ou 7 atomes, un radical alcoxycarbonyle, un radical alkyle substitué en position 2 ou plus par un ou plusieurs radicaux hydroxy. Dans ce cas,  $R_2$  peut être choisi parmi le radical 2-hydroxyéthyle, le radical 3 (1-pyrrolidinyl)propyle, le radical méthyle, le radical acétyle, l'hydrogène, et de façon plus préférentielle le radical 2-hydroxyéthyle, le radical méthyle ou l'hydrogène.

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention,  $R_3$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, un radical alkyle substitué par un ou plusieurs hydroxy, un radical alkyle substitué par un ou plusieurs amino, un radical carboxyle. Dans ce cas,  $R_3$  peut être choisi parmi l'hydrogène, le radical hydroxyle, le radical carboxyle, le radical amino, le radical hydroxyméthyle, le radical aminométhyle. Parmi ces substituants,  $R_3$  représente plus préférentiellement un radical hydrogène.

Selon un mode de réalisation particulier,  $R_4$  est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, un radical alkyle substitué par un ou plusieurs hydroxy, un radical alkyle substitué par un ou plusieurs amino, un radical carboxyle.  $R_4$  représente de façon préférentielle l'hydrogène.

Le carbone substitué par  $R_3$  ou par  $R_4$ , peut être de configuration (R) et/ou (S).

Les sels d'addition correspondant à la formule (I) peuvent être des sels d'addition avec un acide ou des sels d'addition avec une base.

Parmi les bases d'oxydation de formule (I), on peut citer les composés suivants ou leurs sels d'addition avec un acide ou une base:

formule	Nomenclature	formule	nomenclature
	4-(4-Méthyl-[1,4]diazepan-1-yl)-phénylamine		4-[1,4]Diazepan-1-yl-phénylamine
	4-[4-(3-Pyrrolidin-1-yl-propyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-phénylamine		2-[4-(4-Amino-phényl)-[1,4]diazepan-1-yl]-ethanol
	1-[4-(4-Amino-phényl)-[1,4]diazepan-1-yl]-ethanone		4-(4-Amino-phényl)-[1,4]diazepane-1-carboxamidine
	4-(4-Amino-phényl)-N,N-diméthyl-[1,4]diazepane-1-carboxamidine		1-(4-Amino-phényl)-4-méthyl-[1,4]diazepan-6-ol

	1-(4-Amino-phenyl)-4-méthyl-[1,4]diazepan-6-ylamine		1-(4-Amino-phenyl)-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-[1,4]diazepan-6-ol
	1-(4-Amino-phenyl)-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-[1,4]diazepan-6-ylamine		1-(4-Amino-phenyl)-4-(2-hydroxy-ethyl)-[1,4]diazepan-6-ol
	2-[6-Amino-4-(4-amino-phenyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-ethanol		2-[4-(4-Amino-phenyl)-6-hydroxyméthyl-[1,4]diazepan-1-yl]-ethanol
	2-Méthyl-4-(4-méthyl-[1,4]diazepan-1-yl)-phénylamine		4-[1,4]Diazepan-1-yl-2-méthyl-phénylamine
	2-Méthyl-4-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-phénylamine		2-[4-(4-Amino-3-méthyl-phenyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-ethanol

	1-[4-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-[1,4]diazepan-1-yl]-ethanone		4-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-[1,4]diazepane-1-carboxamidine
	4-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-N,N-diméthyl-[1,4]diazepane-1-carboxamidine		1-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-4-méthyl-[1,4]diazepan-6-ol
	1-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-4-méthyl-[1,4]diazepan-6-ylamine		1-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-[1,4]diazepan-6-ol
	1-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-[1,4]diazepan-6-ylamine		1-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-4-(2-hydroxy-ethyl)-[1,4]diazepan-6-ol
	2-[6-Amino-4-(4-amino-3-méthyl-phényl)-[1,4]diazepan-1-yl]-ethanol		2-[4-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-6-hydroxyméthyl]-[1,4]diazepan-1-yl]-ethanol

De préférence, les bases d'oxydation de formule (I) sont choisies parmi les composés suivants ou leurs sels d'addition avec un acide ou une base

- la 4-(4-Méthyl-[1,4]diazepan-1-yl)-phénylamine
- la 4-[1,4]Diazepan-1-yl-phénylamine
- 5 - la 4-[4-(3-Pyrrolidin-1-yl-propyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-phénylamine
- la 2-[4-(4-Amino-phényl)-[1,4]diazepan-1-yl]-ethanol
- la 4-[1,4]Diazepan-1-yl-2-méthyl-phénylamine
- 1-[4-(4-Amino-phényl)-[1,4]diazepan-1-yl]-ethanone
- 4-(4-Amino-phényl)-[1,4]diazepane-1-carboxamidine
- 10 - 4-(4-Amino-phényl)-N,N-diméthyl-[1,4]diazepane-1-carboxamidine
- 1-(4-Amino-phényl)-4-méthyl-[1,4]diazepan-6-ol
- 2-Méthyl-4-(4-méthyl-[1,4]diazepan-1-yl)-phénylamine
- 2-Méthyl-4-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-phénylamine
- 2-[4-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-[1,4]diazepan-1-yl]-ethanol
- 15 - 1-[4-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-[1,4]diazepan-1-yl]-ethanone
- 4-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-[1,4]diazepane-1-carboxamidine
- 4-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-N,N-diméthyl-[1,4]diazepane-1-  
carboxamidine
- 1-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-4-méthyl-[1,4]diazepan-6-ol.

20 Dans la composition de la présente invention, la ou les bases d'oxydation de formule (I) sont en général présente en quantité comprise entre 0,001 et 10 % en poids environ du poids total de la composition tinctoriale et préférentiellement entre 0,005 et 6 %.

25 Les composés de la présente invention peuvent être obtenus par analogie avec des procédés de préparation décrits dans la littérature, voir notamment la demande de brevet DE 4 241 532 (AGFA).

30 La composition de la présente invention peut en outre comprendre une ou plusieurs bases d'oxydation additionnelles. Ces bases d'oxydation additionnelles sont choisies parmi les bases d'oxydation classiquement utilisées en teinture d'oxydation, par exemple les paraphénylènediamines, les bis-phénylalkylènediamines, les para-aminophénols, les ortho-aminophénols et les bases hétérocycliques et leurs sels d'addition.

Parmi les paraphénylènediamines, on peut citer à titre d'exemple, la paraphénylènediamine, la paratoluylènediamine, la 2-chloro paraphénylènediamine, la

2,3-diméthyl paraphénylènediamine, la 2,6-diméthyl paraphénylènediamine, la 2,6-diéthyl paraphénylènediamine, la 2,5-diméthyl paraphénylènediamine, la N,N-diméthyl paraphénylènediamine, la N,N-diéthyl paraphénylènediamine, la N,N-dipropyl paraphénylènediamine, la 4-amino N,N-diéthyl 3-méthyl aniline, la N,N-bis-( $\beta$ -hydroxyéthyl) paraphénylènediamine, la 4-N,N-bis-( $\beta$ -hydroxyéthyl)amino 2-méthyl aniline, la 4-N,N-bis-( $\beta$ -hydroxyéthyl)amino 2-chloro aniline, la 2- $\beta$ -hydroxyéthyl paraphénylènediamine, la 2-fluoro paraphénylènediamine, la 2-isopropyl paraphénylènediamine, la N-( $\beta$ -hydroxypropyl) paraphénylènediamine, la 2-hydroxyméthyl paraphénylènediamine, la N,N-diméthyl 3-méthyl 10 paraphénylènediamine, la N,N-(éthyl,  $\beta$ -hydroxyéthyl) paraphénylènediamine, la N-( $\beta$ , $\gamma$ -dihydroxypropyl) paraphénylènediamine, la N-(4'-aminophényl) paraphénylènediamine, la N-phényl paraphénylènediamine, la 2- $\beta$ -hydroxyéthoxy paraphénylènediamine, la 2- $\beta$ -acétylaminoéthoxy paraphénylènediamine, la N-( $\beta$ -méthoxyéthyl) paraphénylènediamine, la 4-aminophénylpyrrolidine, le 2-thiényl 15 paraphénylènediamine, le 2- $\beta$  hydroxyéthylamino 5-amino toluène et leurs sels d'addition avec un acide.

Parmi les paraphénylènediamines citées ci-dessus, la paraphénylènediamine, la paratoluylènediamine, la 2-isopropyl paraphénylènediamine, la 2- $\beta$ -hydroxyéthyl paraphénylènediamine, la 2- $\beta$ -hydroxyéthoxy 20 paraphénylènediamine, la 2,6-diméthyl paraphénylènediamine, la 2,6-diéthyl paraphénylènediamine, la 2,3-diméthyl paraphénylènediamine, la N,N-bis-( $\beta$ -hydroxyéthyl) paraphénylènediamine, la 2-chloro paraphénylènediamine, la 2- $\beta$ -acétylaminoéthoxy paraphénylènediamine, et leurs sels d'addition avec un acide sont particulièrement préférées.

Parmi les bis-phénylalkylènediamines, on peut citer à titre d'exemple, le N,N'-bis-( $\beta$ -hydroxyéthyl) N,N'-bis-(4'-aminophényl) 1,3-diamino propanol, la N,N'-bis-( $\beta$ -hydroxyéthyl) N,N'-bis-(4'-aminophényl) éthylènediamine, la N,N'-bis-(4-aminophényl) tétraméthylènediamine, la N,N'-bis-( $\beta$ -hydroxyéthyl) N,N'-bis-(4-aminophényl) tétraméthylènediamine, la N,N'-bis-(4-méthyl-aminophényl) tétraméthylènediamine, la N,N'-bis-(éthyl) N,N'-bis-(4'-amino, 3'-méthylphényl) éthylènediamine, le 1,8-bis-(2,5-diamino phénoxy)-3,6-dioxaoctane, et leurs sels d'addition avec un acide.

Parmi les para-aminophénols, on peut citer à titre d'exemple, le para-aminophénol, le 4-amino 3-méthyl phénol, le 4-amino 3-fluoro phénol, le 4-amino 3-hydroxyméthyl phénol, le 4-amino 2-méthyl phénol, le 4-amino 2-hydroxyméthyl phénol, le 4-amino 2-méthoxyméthyl phénol, le 4-amino 2-aminométhyl phénol, le 4-amino 2-( $\beta$ -hydroxyéthyl aminométhyl) phénol, le 4-amino 2-fluoro phénol, et leurs sels d'addition avec un acide.

5 Parmi les ortho-aminophénols, on peut citer à titre d'exemple, le 2-amino phénol, le 2-amino 5-méthyl phénol, le 2-amino 6-méthyl phénol, le 5-acétamido 2-amino phénol, et leurs sels d'addition avec un acide.

10 Parmi les bases hétérocycliques, on peut citer à titre d'exemple, les dérivés pyridiniques, les dérivés pyrimidiniques et les dérivés pyrazoliques.

Parmi les dérivés pyridiniques, on peut citer les composés décrits par exemple dans les brevets GB 1 026 978 et GB 1 153 196, comme la 2,5-diamino pyridine, la 2-(4-méthoxyphényl)amino 3-amino pyridine, la 2,3-diamino 6-méthoxy pyridine, la 2-( $\beta$ -méthoxyéthyl)amino 3-amino 6-méthoxy pyridine, la 3,4-diamino pyridine, et leurs sels d'addition avec un acide.

Parmi les dérivés pyrimidiniques, on peut citer les composés décrits par exemple dans les brevets DE 2 359 399 ; JP 88-169 571 ; JP 05 163 124 ; EP 0 770 375 ou demande de brevet WO 96/15765 comme la 2,4,5,6-tétra-aminopyrimidine, la 20 4-hydroxy 2,5,6-triaminopyrimidine, la 2-hydroxy 4,5,6-triaminopyrimidine, la 2,4-dihydroxy 5,6-diaminopyrimidine, la 2,5,6-triaminopyrimidine, et les dérivés pyrazolo-pyrimidiniques tels ceux mentionnés dans la demande de brevet FR-A-2 750 048 et parmi lesquels on peut citer la pyrazolo-[1,5-a]-pyrimidine-3,7-diamine ; la 2,5-diméthyl pyrazolo-[1,5-a]-pyrimidine-3,7-diamine ; la pyrazolo-[1,5-a]-pyrimidine-3,5-diamine ; la 2,7-diméthyl pyrazolo-[1,5-a]-pyrimidine-3,5-diamine ; le 3-amino pyrazolo-[1,5-a]-pyrimidin-7-ol ; le 3-amino pyrazolo-[1,5-a]-pyrimidin-5-ol ; le 2-(3-amino pyrazolo-[1,5-a]-pyrimidin-7-ylamino)-éthanol, le 2-(7-amino pyrazolo-[1,5-a]-pyrimidin-3-ylamino)-éthanol, le 2-[(3-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-(2-hydroxy-éthyl)-amino]-éthanol, le 2-[(7-amino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-(2-hydroxy-éthyl)-amino]-éthanol, la 5,6-diméthyl pyrazolo-[1,5-a]-pyrimidine-3,7-diamine, la 2,6-diméthyl pyrazolo-[1,5-a]-pyrimidine-3,7-diamine, la 2,5, N 7, N 7-tetraméthyl pyrazolo-[1,5-a]-pyrimidine-3,7-diamine, la 3-amino-5-méthyl-7-imidazolylpropylamino pyrazolo-[1,5-a]-

pyrimidine et leurs sels d'addition avec un acide et leurs formes tautomères, lorsqu'il existe un équilibre tautomérique.

Parmi les dérivés pyrazoliques, on peut citer les composés décrits dans les brevets DE 3 843 892, DE 4 133 957 et demandes de brevet WO 94/08969, 5 WO 94/08970, FR-A-2 733 749 et DE 195 43 988 comme le 4,5-diamino 1-méthyl pyrazole, le 4,5-diamino 1-( $\beta$ -hydroxyéthyl) pyrazole, le 3,4-diamino pyrazole, le 4,5-diamino 1-(4'-chlorobenzyl) pyrazole, le 4,5-diamino 1,3-diméthyl pyrazole, le 4,5-diamino 3-méthyl 1-phényl pyrazole, le 4,5-diamino 1-méthyl 3-phényl pyrazole, le 4-amino 1,3-diméthyl 5-hydrazino pyrazole, le 1-benzyl 4,5-diamino 3-méthyl pyrazole, 10 le 4,5-diamino 3-tert-butyl 1-méthyl pyrazole, le 4,5-diamino 1-tert-butyl 3-méthyl pyrazole, le 4,5-diamino 1-( $\beta$ -hydroxyéthyl) 3-méthyl pyrazole, le 4,5-diamino 1-éthyl 3-méthyl pyrazole, le 4,5-diamino 1-éthyl 3-(4'-méthoxyphényle) pyrazole, le 4,5-diamino 1-éthyl 3-hydroxyméthyl pyrazole, le 4,5-diamino 3-hydroxyméthyl 1-méthyl pyrazole, le 4,5-diamino 3-hydroxyméthyl 1-isopropyl pyrazole, le 4,5-diamino 3-méthyl 1-isopropyl 15 pyrazole, le 4-amino 5-(2'-aminoéthyl)amino 1,3-diméthyl pyrazole, le 3,4,5-triamino pyrazole, le 1-méthyl 3,4,5-triamino pyrazole, le 3,5-diamino 1-méthyl 4-méthylamino pyrazole, le 3,5-diamino 4-( $\beta$ -hydroxyéthyl)amino 1-méthyl pyrazole, et leurs sels d'addition avec un acide.

Les bases d'oxydation additionnelles sont en général présentes en quantité 20 comprise entre 0,001 à 10 % en poids environ du poids total de la composition tinctoriale, et préférentiellement de 0,005 à 6 %.

La composition selon l'invention peut contenir un ou plusieurs coupleurs conventionnellement utilisés pour la teinture de fibres céramiques. Parmi ces coupleurs, on peut notamment citer les métaphénylénediamines, les métamino 25 aminophénols, les métadiphénols, les coupleurs naphtaléniques et les coupleurs hétérocycliques et leurs sels d'addition.

A titre d'exemple, on peut citer le 2-méthyl 5-aminophénol, le 5-N-( $\beta$ -hydroxyéthyl)amino 2-méthyl phénol, le 6-chloro-2-méthyl-5-aminophénol, le 3-amino phénol, le 1,3-dihydroxy benzène, le 1,3-dihydroxy 2-méthyl benzène, le 4-chloro 1,3-dihydroxy benzène, le 2,4-diamino 1-( $\beta$ -hydroxyéthoxy) benzène, le 2-amino 4-( $\beta$ -hydroxyéthylamino) 1-méthoxybenzène, le 1,3-diamino benzène, le 1,3-bis-(2,4-diaminophenoxy) propane, la 3-uréido aniline, le 3-uréido 1-diméthylamino benzène, le sésamol, le 1- $\beta$ -hydroxyéthylamino-3,4-méthylénedioxybenzène, l' $\alpha$ -naphtol, le 2

méthyl-1-naphtol, le 6-hydroxy indole, le 4-hydroxy indole, le 4-hydroxy N-méthyl indole, la 2-amino-3-hydroxy pyridine, la 6- hydroxy benzomorpholine la 3,5-diamino-2,6-diméthoxypyridine, le 1-N-( $\beta$ -hydroxyéthyl)amino-3,4-méthylène dioxybenzène, le 2,6-bis-( $\beta$ -hydroxyéthylamino)toluène et leurs sels d'addition avec un acide.

5 Dans la composition de la présente invention, le ou les coupleurs sont généralement présents en quantité comprise entre 0,001 et 10 % en poids environ du poids total de la composition tinctoriale et préférentiellement de 0,005 à 6 %.

10 D'une manière générale, les sels d'addition avec un acide utilisables dans le cadre des compositions tinctoriales de l'invention pour les bases d'oxydation de formule (I), les bases d'oxydation additionnelles et les coupleurs sont notamment choisis parmi les chlorhydrates, les bromhydrates, les sulfates, les citrates, les succinates, les tartrates, les lactates, les tosylates, les benzènesulfonates, les phosphates et les acétates.

15 Les sels d'addition avec une base utilisables dans le cadre de l'invention sont par exemple choisis parmi les sels d'addition avec la soude, la potasse, l'ammoniaque, les amines ou les alcanolamines.

20 La composition tinctoriale conforme à l'invention peut en outre contenir un ou plusieurs colorants directs pouvant notamment être choisis parmi les colorants nitrés de la série benzénique, les colorants directs cationiques, les colorants directs azoïques, les colorants directs méthéniques.

25 Le milieu approprié pour la teinture appelé aussi support de teinture est généralement constitué par de l'eau ou par un mélange d'eau et d'eau moins un solvant organique pour solubiliser les composés qui ne seraient pas suffisamment solubles dans l'eau. A titre de solvant organique, on peut par exemple citer les alcanols inférieurs en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, tels que l'éthanol et l'isopropanol ; les polyols et éthers de polyols comme le 2-butoxyéthanol, le propylèneglycol, le monométhyléther de propylèneglycol, le monoéthyléther et le monométhyléther du diéthylèneglycol, ainsi que les alcools aromatiques comme l'alcool benzylque ou le phénoxyéthanol, et leurs mélanges.

30 Les solvants peuvent être présents dans des proportions de préférence comprises entre 1 et 40 % en poids environ par rapport au poids total de la composition tinctoriale, et encore plus préférentiellement entre 5 et 30 % en poids environ.

La composition tinctoriale conforme à l'invention peut également renfermer divers adjuvants utilisés classiquement dans les compositions pour la teinture des

cheveux, tels que des agents tensio-actifs anioniques, cationiques, non-ioniques, amphotères, zwittérioniques ou leurs mélanges, des polymères anioniques, cationiques, non-ioniques, amphotères, zwittérioniques ou leurs mélanges, des agents épaississants minéraux ou organiques, et en particulier les épaississants associatifs

5 polymères anioniques, cationiques, non ioniques et amphotères, des agents antioxydants, des agents de pénétration, des agents séquestrants, des parfums, des tampons, des agents dispersants, des agents de conditionnement tels que par exemple des silicones volatiles ou non volatiles, modifiées ou non modifiées, des agents filmogènes, des céramides, des agents conservateurs, des agents opacifiants.

10 Ces adjuvants ci dessus sont en général présents en quantité comprise pour chacun d'eux entre 0,01 et 20 % en poids par rapport au poids de la composition.

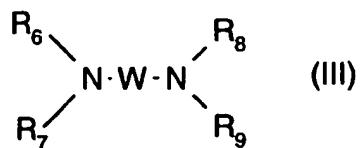
Bien entendu, l'homme de l'art veillera à choisir ce ou ces éventuels composés complémentaires de manière telle que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la composition de teinture d'oxydation conforme à

15 l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par la ou les adjonctions envisagées.

Le pH de la composition tinctoriale conforme à l'invention est généralement compris entre 3 et 12 environ, et de préférence entre 5 et 11 environ. Il peut être ajusté à la valeur désirée au moyen d'agents acidifiants ou alcalinisants habituellement utilisés en teinture des fibres kératiniques ou bien encore à l'aide de systèmes tampons classiques.

Parmi les agents acidifiants, on peut citer, à titre d'exemple, les acides minéraux ou organiques comme l'acide chlorhydrique, l'acide orthophosphorique, l'acide sulfurique, les acides carboxyliques comme l'acide acétique, l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide lactique, les acides sulfoniques.

Parmi les agents alcalinisants on peut citer, à titre d'exemple, l'ammoniaque, les carbonates alcalins, les alcanolamines telles que les mono-, di- et triéthanolamines ainsi que leurs dérivés, les hydroxydes de sodium ou de potassium et les composés de formule (III) suivante :



dans laquelle W est un reste propylène éventuellement substitué par un groupeement hydroxyle ou un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ; R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou hydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

5 La composition tinctoriale selon l'invention peut se présenter sous des formes diverses, telles que sous forme de liquides, de crèmes, de gels, ou sous toute autre forme appropriée pour réaliser une teinture des fibres kératiniques, et notamment des cheveux humains.

10 L'invention a également pour objet un procédé de teinture des fibres kératiniques et en particulier des fibres kératiniques humaines telles que les cheveux mettant en œuvre la composition de l'invention.

15 Selon ce procédé, on applique sur les fibres la composition selon la présente invention, la couleur étant révélée à l'aide d'un agent oxydant. La couleur peut être révélée à pH acide, neutre ou alcalin et l'agent oxydant peut être ajouté à la composition de l'invention juste au moment de l'emploi ou il peut être mis en œuvre à partir d'une composition oxydante le contenant, appliquée simultanément ou séquentiellement à la composition de l'invention.

20 Selon un mode de réalisation particulier, la composition selon la présente invention est mélangée, de préférence au moment de l'emploi, à une composition contenant, dans un milieu approprié pour la teinture, au moins un agent oxydant, cet agent oxydant étant présent en une quantité suffisante pour développer une coloration. Le mélange obtenu est ensuite appliqué sur les fibres kératiniques. Après un temps de pose de 3 à 50 minutes environ, de préférence 5 à 30 minutes environ, les fibres kératiniques sont rincées, lavées au shampoing, rincées à nouveau puis séchées.

25 Les agents oxydants classiquement utilisés pour la teinture d'oxydation des fibres kératiniques sont par exemple le peroxyde d'hydrogène, le peroxyde d'urée, les bromates de métaux alcalins, les persels tels que les perborates et persulfates, les peracides et les enzymes oxydases parmi lesquelles on peut citer les peroxydases, les oxydo-réductases à 2 électrons telles que les uricases et les oxygénases à 4 électrons comme les laccases. Le peroxyde d'hydrogène est particulièrement préféré.

30 La composition oxydante peut également renfermer divers adjuvants utilisés classiquement dans les compositions pour la teinture des cheveux et tels que définis précédemment pour la composition de l'invention.

Le pH de la composition oxydante renfermant l'agent oxydant est tel qu'après mélange avec la composition tinctoriale, le pH de la composition résultante appliquée sur les fibres kératiniques varie entre 3 et 12 environ, et préférentiellement entre 5 et 11. Il peut être ajusté à la valeur désirée au moyen d'agents acidifiants ou 5 alcalinisants habituellement utilisés en teinture des fibres kératiniques et tels que définis précédemment.

La composition qui est finalement appliquée sur les fibres kératiniques peut se présenter sous des formes diverses, telles que sous forme de liquides, de crèmes, de gels ou sous toute autre forme appropriée pour réaliser une teinture des fibres 10 kératiniques, et notamment des cheveux humains.

Un autre objet de l'invention est un dispositif à plusieurs compartiments ou "kit" de teinture dans lequel un premier compartiment renferme la composition pour la teinture définie ci-dessus et un deuxième compartiment renferme la composition oxydante. Ce dispositif peut être équipé d'un moyen permettant de délivrer sur les 15 cheveux le mélange souhaité, tel que les dispositifs décrits dans le brevet FR-2 586 913 au nom de la demanderesse.

Enfin l'invention a également pour objet le produit coloré susceptible d'être obtenu par condensation oxydative de la composition de la présente invention. Cette 20 composition comprend au moins une base d'oxydation de formule (I) telle que définie ci-dessus en présence d'au moins agent oxydant tel que défini précédemment et éventuellement en présence d'au moins un coupleur et/ou d'au moins une base d'oxydation additionnelle.

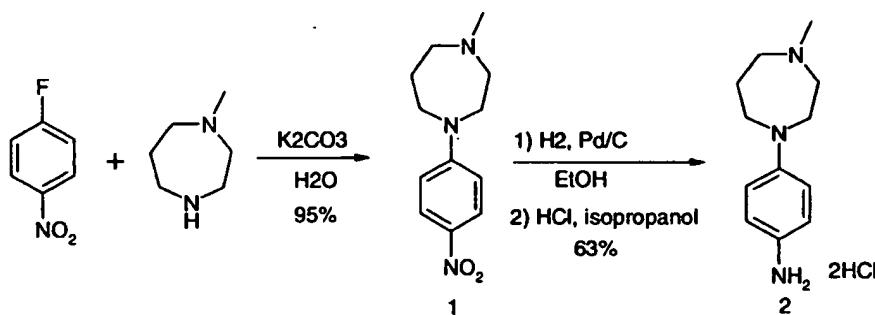
Ces produits colorés peuvent notamment se présenter sous la forme de pigments et être utilisés à titre de colorant direct pour la teinture directe des cheveux ou 25 bien encore être incorporés dans des produits cosmétiques tels que par exemple dans des produits de maquillage.

La présente invention a enfin pour objet les nouveaux dérivés de paraphénylénediamine de formule (I) à l'exception du 4-(4-méthyl-[1,4] diazepan-1-yl)-phénylamine.

30 Les exemples qui suivent servent à illustrer l'invention sans toutefois présenter un caractère limitatif.

EXEMPLESExemple 1 : Synthèse du 4-(4-Méthyl-[1,4]diazepan-1-yl)-phénylamine dichlorhydrate (2)

5

Etape 1 : synthèse du 1-Méthyl-4-(4-nitro-phényl)-[1,4]diazépane (1):

Le fluoronitrobenzene (10,3 g, 0,073 mol.) est mis en solution dans l'eau puis le 10 carbonate de potassium (12,1 g, 0,0876 mol.) est ajouté. Le 1-méthyl [1,4] diazépane (10g, 0,0876 mol.) est introduit puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux ( $\geq 100^{\circ}\text{C}$ ) pendant 5 heures. On refroidit le milieu. Il se forme un précipité que l'on filtre et que l'on lave à l'eau. On récupère un solide jaune qui est séché à  $45^{\circ}\text{C}$  dans une étuve à vide.(16,21 g, Rdt = 94,5%).

15

Données spectroscopiques :

- 1 H-RMN (DMSO d6, 200 MHz) : 1.63-1.75 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.22-2.33 (m, 2H), 2.40-2.45 (m, 2H), 3.34-3.51 (m, 4H), 6.58-6.66 (m, 2H), 7.79-7.88 (m, 2H)

20 Etape 2 : synthèse du 4-(4-Méthyl-[1,4]diazepan-1-yl)-phénylamine, dichlorhydrate (2) :  
Dans un réacteur à hydrogénier en inox, on dissout partiellement 6 g de 1-Méthyl-4-(4-nitro-phényl)-[1,4]diazépane (1) (25,5 mmol) dans 300 ml d'éthanol. On ajoute 2,1 g de Pd/C à 5 % (50% humide), on ferme le réacteur et le purge à l'azote 3 fois sous agitation (1800 tours/min). On introduit ensuite l'hydrogène sous une pression de 12 bars à température ambiante pendant 4 heures. Le réacteur est alors purgé à l'azote et le milieu réactionnel est filtré sous atmosphère d'azote et le filtrat est récupéré immédiatement dans une solution contenant 9.6 ml d'acide chlorhydrique à 37% et 50

ml d'isopropanol. Le filtrat est ensuite concentré jusqu'à l'obtention d'un précipité. Le solide est filtré, lavé à l'isopropanol puis séché sous vide en présence de potasse. On obtient ainsi 4,5 g (63%) de 4-(4-Méthyl-[1,4]diazepan-1-yl)-phénylamine, dichlorhydrate (2) sous forme d'un solide blanc.

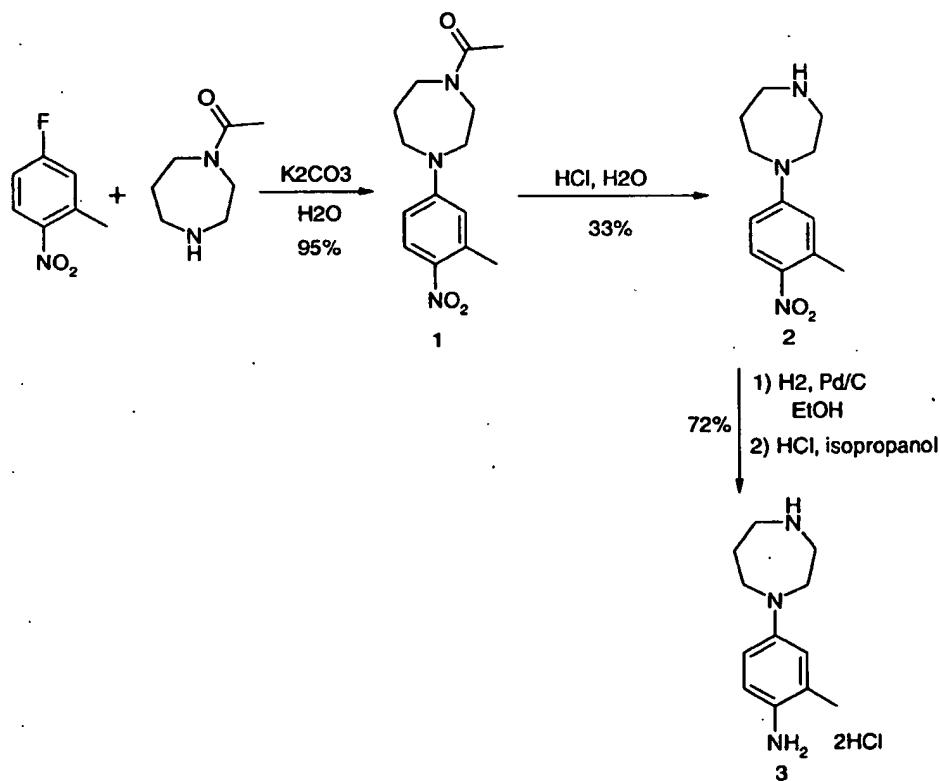
5

**Données spectroscopiques :**

- 1 H-RMN (D2O d6, 400 MHz) : 2.16 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 3.08-3.15 (m, 2H), 3.38-3.46 (m, 4H), 3.73-3.80 (m, 2H), 6.82 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J=9.2$  Hz, 2H)
- 10 ▪ 13C-RMN (MeOD, 100 MHz) : 23.3, 43.05, 43.44, 46.85, 54.90, 55.88
- Spectre de masse : spectre en accord avec la structure

**Exemple 2 : Synthèse du 4-[1,4]Diazepan-1-yl-2-méthyl-phénylamine, dichlorhydrate (3)**

15



**Etape 1 : synthèse du 1-(3-Méthyl-4-nitro-phényl)-[1,4]diazepane (1):**

La fluoronitrobenzène (9,1 g, 0,0586 mol.) est mis en solution dans l'eau (50 ml) puis on ajoute le carbonate de potassium (9,7 g, 0,0703 mol.) et la 1-acétyl)-[1,4]diazepane (10 g, 0,0703 mol.). On chauffe à 95°C pendant 6 heures, on obtient une solution orange. On refroidit ensuite à température ambiante, il y a alors apparition d'une pâte 5 collante orange. On enlève le maximum d'eau du milieu réactionnel. Puis on ajoute de l'isopropanol à la pâte jusqu'à précipitation d'un solide jaune. On filtre et on obtient, après séchage dans une étuve à vide à 45°C, une poudre jaune qui correspond au 1-(3-Méthyl-4-nitro-phényl)-[1,4]diazépane (1). (8,7g ; Rdt = 53,6 %)

10 **Données spectroscopiques :**

- 1 H-RMN (DMSO d6, 200 MHz) : 1.57-1.81 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 3.13-3.25 (m, 4H), 3.38-3.52 (m, 5H), 3.60-3.65 (m, 1H), 6.56-6.63 (m, 2H), 7.79-7.85 (m, 1H)

15 **Etape 2 : synthèse du 1-(3-Méthyl-4-nitro-phényl)-[1,4]diazépane (2):**

Le 1-(3-Méthyl-4-nitro-phényl)-[1,4]diazépane 1 (8 g, 0,0289 mol.) est mis en suspension dans une solution d'HCl à 37% (29 ml) dans de l'eau (145 ml).

On chauffe à reflux (100° c) pendant 30 heures. On laisse refroidir, on obtient alors un précipité marron. On ajoute environ 30 ml de soude à 35 % jusqu'à pH= 7. Le milieu 20 réactionnel est ensuite concentré jusqu'à l'apparition d'un solide. Après filtration, ce solide est recristallisé dans un mélange isopropanol/méthanol. On obtient ainsi une poudre marron correspondant au 1-(3-Méthyl-4-nitro-phényl)-[1,4]diazépane (2). (2,4 g, Rdt = 33 %)

25 **Données spectroscopiques :**

- 1 H-RMN (DMSO d6, 200 MHz) : 2.18 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.12-3.14 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 8.02-8.12 (m, 1H), 9.03-9.33 (m, 1H)

30 **Etape 3 : synthèse du 4-[1,4]Diazépan-1-yl-2-méthyl-phénylamine, dichlorhydrate (3):**

Dans un réacteur à hydrogénier en inox, on dissout 2,34 g de 1-(3-Méthyl-4-nitro-phényl)-[1,4]diazépane 2 (9,96 mmol) dans 150 ml d'éthanol. On ajoute 1,2 g de Pd/C à 5 % (50% humide), on ferme le réacteur et le purge à l'azote 3 fois sous agitation

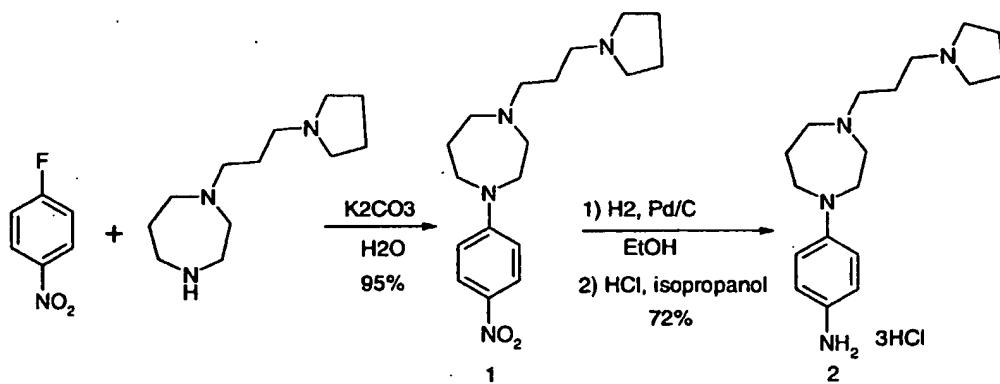
(1800 tours/min). On introduit ensuite l'hydrogène sous une pression de 9 bars à température ambiante pendant 3 heures. Le réacteur est alors purgé à l'azote et le milieu réactionnel est filtré sous atmosphère d'azote et le filtrat est récupéré immédiatement dans une solution contenant 3,7 ml d'acide chlorhydrique à 37% et 16 ml d'isopropanol. Le filtrat est ensuite concentré jusqu'à l'obtention d'un précipité. Le solide est filtré, lavé à l'isopropanol puis séché sous vide en présence de potasse. On obtient ainsi 2 g (72%) de 4-[1,4]Diazépan-1-yl-2-méthyl-phénylamine, dichlorhydrate (3) sous forme d'un solide blanc.

10 **Données spectroscopiques :**

- 1 H-RMN (D<sub>2</sub>O d6, 200 MHz) : 1.92-1.99 (m, 2H), 2.09 (m, 3H), 3.03-3.09 (m, 2H), 3.18-3.23 (m, 2H), 3.36-3.40 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 6.59-6.60 (m, 2H), 7.00 (d, J=8.7 Hz, 1H)
- Spectre de masse : spectre conforme

15

**Exemple 3 : Synthèse du 4-[4-(3-Pyrrolidin-1-yl-propyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-phénylamine, trichlorhydrate (2)**



**Etape 1 : synthèse du 1-(4-Nitro-phényle)-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-[1,4]diazépane (1) :**

20 Le fluoronitrobenzène (5,56 g, 39,43 mmole) est mis dans l'eau, puis on ajoute le carbonate de potassium (6,55 g, 47,31 mmoles) et la 1-(3-Pyrrolidiropropyl)-homopiperazine (10 g, 47,31 mmoles). On chauffe à 85° pendant 4 heures puis on refroidit à température ambiante. On filtre et on récupère après séchage dans une étuve à vide à 45°C un solide jaune (12,5 g, rdt = 95,5 %).

25

**Données spectroscopiques :**

- 1 H-RMN (DMSO d6, 200 MHz) : 1.55-1.71 (m, 6H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.32-2.61 (m, 10H), 2.75-2.80 (m, 2H), 3.63-3.73 (m, 4H), 6.89 (d, J=9.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J=9.4 Hz, 2H)

5 Etape 2 : synthèse du, 4-[4-(3-Pyrrolidin-1-yl-propyl)-[1,4]diazépan-1-yl]-phénylamine, trichlorhydrate (2):

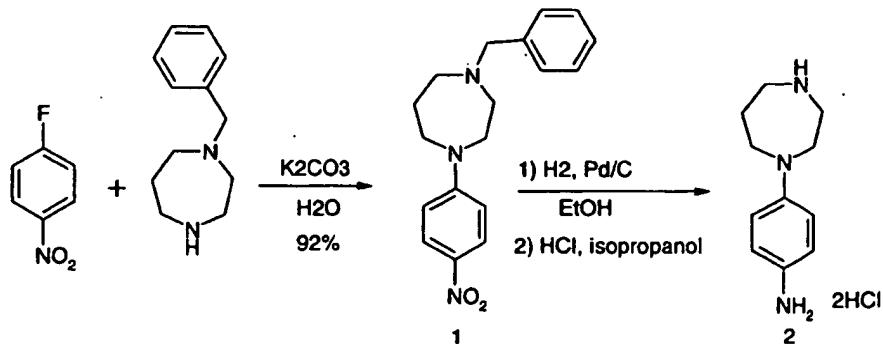
Dans un réacteur à hydrogénier en inox, on dissout 6,6 g de 1-(4-Nitro-phényl)-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-[1,4]diazepane (1) (19,9 mmol) dans 330 ml d'éthanol. On ajoute 2,3 g de Pd/C à 5 % (50% humide), on ferme le réacteur et le purge à l'azote 3 fois 10 sous agitation (1800 tours/min). On introduit ensuite l'hydrogène sous une pression de 10 bars à température ambiante pendant 3 heures. Le réacteur est alors purgé à l'azote et le milieu réactionnel est filtré sous atmosphère d'azote et le filtrat est récupéré immédiatement dans une solution contenant 9,1 ml d'acide chlorhydrique à 37% et 40 ml d'isopropanol. Le filtrat est ensuite concentré jusqu'à l'obtention d'un 15 précipité. Le solide est filtré, lavé à l'isopropanol puis séché sous vide en présence de potasse. On obtient ainsi 5,9 g (72%) de 4-[4-(3-Pyrrolidin-1-yl-propyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-phénylamine, trichlorhydrate (2) sous forme d'un solide blanc.

Données spectroscopiques :

20

- 1 H-RMN (D2O d6, 500 MHz) : 2.02-2.04 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.18-2.31 (m, 4H), 3.12-3.14 (m, 2H), 3.30-3.35 (m, 4H), 3.57-3.59 (m, 2H), 3.71-3.72 (m, 2H), 3.87 (m, 2H) 6.94 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.9 Hz, 2H)
- Spectre de masse : spectre en accord avec la structure

25 Exemple 4 : Synthèse du 4-[1,4]Diazepan-1-yl-phénylamine, dichlorhydrate (2)



Etape 1 : synthèse du 1-Benzyl-4-(4-nitro-phényl)-[1,4]diazepane (1):

On met le fluoronitrobenzène (3,09 g, 21,9 mmoles) dans l'eau (14 ml), puis on ajoute le carbonate de potassium (3,64 g, 26,28 mmoles) et le 1-benzyl homopiperazine (5 g, 26,28 mmoles). On fait chauffer à 90°C pendant 4h20 et ensuite on refroidit à température ambiante. On filtre le précipité formé, on obtient un solide jaune. On 5 récupère 6,30g (92.5%) de produit.

**Données spectroscopiques :**

- 1 H-RMN (DMSO d6, 500 MHz) : 2.08-2.16 (m, 2H), 2.74-2.80 (m, 2H), 2.92-2.97 (m, 2H), 3.85-3.92 (m, 6H), 7.07 (d, J=9.5 Hz, 2H), 7.44-7.59 (m, 5H), 8.27 (d, 10 J=9.5 Hz, 2H)

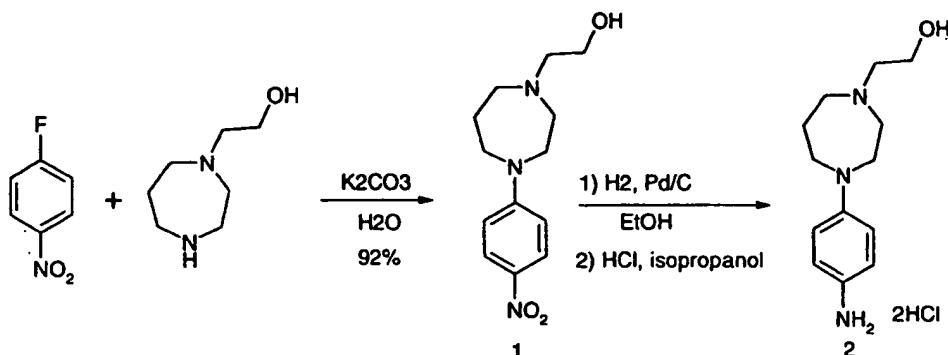
**Etape 2 : synthèse du 4-[1,4]Diazépan-1-yl-phénylamine, dichlorhydrate (2):**

Dans un réacteur à hydrogénier en inox, on dissout 6,3 g de 1-Benzyl-4-(4-nitro-phényl)-[1,4]diazepane 1 (22,26 mmol) dans 170 ml d'éthanol. On ajoute 2,3 g de Pd/C 15 à 5 % (50% humide), on ferme le réacteur et le purge à l'azote 3 fois sous agitation (1800 tours/min). On introduit ensuite l'hydrogène sous une pression de 11 bars, on chauffe jusqu'à une température de 60°C puis on laisse refroidir pendant 3,5 heures. Le réacteur est alors purgé à l'azote et le milieu réactionnel est filtré sous atmosphère d'azote et le filtrat est récupéré immédiatement dans une solution contenant 7,6 ml 20 d'acide chlorhydrique à 37% et 30 ml d'isopropanol. Le filtrat est ensuite concentré jusqu'à l'obtention d'un précipité. Le solide est filtré, lavé à l'isopropanol puis séché sous vide en présence de potasse. On obtient ainsi 4,6 g de 4-[1,4]Diazepan-1-yl-phénylamine, dichlorhydrate (2) sous forme d'un solide blanc.

25 **Données spectroscopiques :**

- 1 H-RMN (D2O, 500 MHz) : 2.23-2.28 (m, 2H), 3.36-3.39 (m, 2H), 3.52-3.54 (m, 2H), 3.65-3.69 (m, 2H), 3.89-3.91 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 7.37 (m, 2H)
- Spectre de masse : spectre en accord avec la structure

30 **Exemple 5 : Synthèse du 2-[4-(4-Amino-phényl)-[1,4]diazepan-1-yl]-ethanol, dichlorhydrate (2)**



Etape 1 : synthèse du 2-[4-(4-Nitro-phenyl)-[1,4]diazépan-1-yl]-éthanol (1):

La fluoronitrobenzène (2,03 g, 14,4 mmoles) est mis dans l'eau (10 ml), puis on ajoute le carbonate de potassium (2,4 g, 17,3 mmoles) et la 1-(2-hydroxyethyl) homopiperazine. On chauffe à 95°C pendant 4 heures, puis on refroidit à température ambiante et on filtre. On récupère une poudre orange foncée que l'on met à l'étuve (3,5g, Rdt =91,7%).

Données spectroscopiques :

10    □ 1 H-RMN (DMSO d6, 200 MHz) : 1.66-1.78 (m, 2H), 2.37-2.48 (m, 6H), 2.63-2.68 (m, 2H), 3.29-3.35 (m, 2H), 3.44-3.69 (m, 4H), 4.26 (m, 1H), 6.66-6.74 (m, 2H), 7.86-7.95 (m, 2H)

Etape 2 : synthèse du 2-[4-(4-Amino-phenyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-éthanol, dichlorhydrate (2) :

15    Dans un réacteur à hydrogénier en inox, on dissout 6,9 g de 2-[4-(4-Nitro-phenyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-ethanol (26,04 mmol) dans 350 ml d'éthanol. On ajoute 2,5 g de Pd/C à 5 % (50% humide), on ferme le réacteur et le purge à l'azote 3 fois sous agitation (1800 tours/min). On introduit ensuite l'hydrogène sous une pression de 9 bars pendant 4,5 heures. Le réacteur est alors purgé à l'azote et le milieu réactionnel est filtré sous atmosphère d'azote et le filtrat est récupéré immédiatement dans une solution contenant 9,8 ml d'acide chlorhydrique à 37% et 40 ml d'isopropanol. Le filtrat est ensuite concentré jusqu'à l'obtention d'un précipité. Le solide est filtré, lavé à l'isopropanol puis séché sous vide en présence de potasse. On obtient ainsi 7,8 g de 2-[4-(4-Amino-phenyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-éthanol, dichlorhydrate (2) sous forme d'un solide blanc.

Données spectroscopiques :

- 1 H-RMN (D<sub>2</sub>O d6, 500 MHz) : 2.17-2.18 (m, 1H), 2.49-2.50 (m, 1H), 3.10-3.21 (m, 4H), 3.41-3.55 (m, 4H), 3.78-3.81 (m, 4H), 6.83 (m, 2H), 7.22 (m, 2H)
- Spectre de masse : spectre en accord avec la structure

5     ▪ Analyse élémentaire

	% C	% H	% N	% O	% Cl
Théorie	50.66	7.52	13.63	5.19	23
Trouvé	50.17	7.53	13.59	5.49	22.99

Exemples de compositions

On a préparé les compositions suivantes (teneur des bases et coupleurs en  
10 mole)



Support de teinture (\*)

	- Alcool oléique polyglycérolé à 2 moles de glycérol	4,0	g
	- Alcool oléique polyglycérolé à 4 moles de glycérol à 78 % de matières actives (M.A.)	5,69	g M.A.
5	- Acide oléique	3,0	g
	- Amine oléique à 2 moles d'oxyde d'éthylène vendue sous la dénomination commerciale ETHOMEEN O12 par la société AKZO	7,0g	
	- Laurylamino succinamate de diéthylaminopropyle, sel de sodium à 55 % de M.A.	3,0	g M.A.
10	- Alcool oléique	5,0	g
	- Diéthanolamide d'acide oléique	12,0	g
	- Propylèneglycol	3,5	g
	- Alcool éthylique	7,0	g
	- Dipropylèneglycol	0,5	g
15	- Monométhyléther de propylèneglycol	9,0	g
	- Métabisulfite de sodium à en solution aqueuse à 35 % de M.A.	0,455	g M.A.
	- Acétate d'ammonium	0,8	g
	- Antioxydant, séquestrant	q.s.	
	- Parfum, conservateur	q.s.	
20	- Ammoniaque à 20 % de NH <sub>3</sub>	10,0	g

Au moment de l'emploi, chaque composition est mélangée avec un poids égal d'eau oxygénée à 20 volumes (6% en poids).

Chaque mélange obtenu est appliqué sur des mèches de cheveux gris à 90 % de blancs naturels ou permanentés. Après 30 min de pose, les mèches sont rinçées, lavées avec un shampooing standard, rinçées à nouveau puis séchées.

La couleur des mèches a été évaluée dans le système L\*a\*b\*, au moyen d'un spectrophotomètre CM 2002 MINOLTA.

Dans l'espace L\*a\*b\*, la clarté est indiquée par la valeur L\* sur une échelle de 0 à 100 alors que les coordonnées chromatiques sont exprimées par a\* et b\* qui indiquent deux axes de couleur, a\* l'axe rouge-vert et b\* l'axe jaune-bleu.

Selon ce système, plus la valeur de L est élevée, plus la couleur est claire et peu intense. Inversement, plus la valeur de L est faible, plus la couleur est foncée ou très intense.

Les résultats sont reportés dans le tableau 1 ci dessous

5

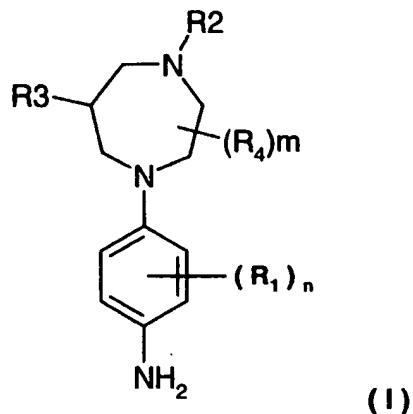
TABLEAU 1

Exemples	Nature des mèches	L*	a*	b*
Réf.1	naturelle	61,06	0,72	11,74
Réf.2	permanentée	59,7	0,24	9,10
6	naturelle	50,38	3,45	7,46
7	naturelle	38,86	5,30	5,97
8	naturelle	28,26	-0,41	-12,60
9	naturelle	32,71	10,85	-7,57
10	naturelle	32,01	5,87	3,38
11	naturelle	27,47	-0,98	-11,14
12	naturelle	33,39	8,39	-7,77
13	naturelle	55,66	4,21	10,12
14	naturelle	49,12	3,93	9,59
15	naturelle	39,85	-5,27	-0,29
16	naturelle	45,92	-0,57	-3,41
17	naturelle	39,97	1,53	5,77
	permanentée	33,47	2,56	5,98
18	naturelle	30,79	5,35	4,86
	permanentée	25,74	4,60	3,94
19	naturelle	22,04	2,19	-10,60
	permanentée	20,04	1,67	-5,66
20	naturelle	25,15	9,51	-5,83
	permanentée	20,50	6,67	-4,54

## REVENDICATIONS

1. Composition pour la teinture par oxydation des fibres kératiniques comprenant, dans un milieu approprié, une base d'oxydation de formule (I) suivante ou les sels d'addition correspondants

5



dans laquelle :

- **R<sub>1</sub>** représente
  - 10 - un atome d'halogène, de préférence chlore ou brome ;
  - une chaîne hydrocarbonée en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, saturée ou pouvant contenir une ou plusieurs liaisons doubles et/ou une ou plusieurs liaisons triples, linéaire ou ramifiée pouvant former un cycle ayant de 3 à 6 chaînons, un ou plusieurs atomes de carbone pouvant être remplacés par un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre, par un groupement SO<sub>2</sub>,
- 15 ou lorsque le carbone est terminal par un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou de brome ; ledit radical R<sub>1</sub> ne comportant pas de liaison peroxyde, ni de radicaux diazo, nitro ou nitroso ;
  - **n** est compris entre 0 et 4 inclus, étant entendu que lorsque **n** est supérieur ou égal à 2 alors les radicaux R<sub>1</sub> peuvent être identiques ou différents,
- 20 • **R<sub>2</sub>** représente
  - un atome d'hydrogène ;
  - un radical alkyle pouvant être insaturé, non substitué ou substitué par un ou plusieurs radicaux carboxylique, alkylcarbonyle, alcoxycarbonyle, carbamoyle, mono- ou di-alkylcarbamoyle, hétérocyclique azoté, oxygéné et/ou soufré, saturé et/ou insaturé à 4,
- 25 5, 6 ou 7 atomes ;

- un radical alkyle pouvant être insaturé, substitué en position 2 ou plus par un ou plusieurs radicaux hydroxy, alcoxy, amino, mono- ou di-alkylamino, thiol ou halogène ;
- un radical alkylcarbonyle ;
- un radical alkoxy carbonyle ;

5 - un radical mono- ou di-alkylcarbamoyle ;

- un radical carbamoyle ;
- un radical  $R_6R_7N-C=NR_5$  où  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  représentent un hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un radical hydroxyalkyle, de préférence  $R_5$  est l'hydrogène et  $R_6$  et  $R_7$  sont choisis parmi l'hydrogène ou un méthyle,

10 •  $R_3$  représente

- un atome d'hydrogène,
- un radical alkyle pouvant être insaturé ;
- un radical hydroxy,
- un radical hydroxyalkyle ;

15 - un radical alcoxy ;

- un radical alcoxyalkyle ;
- un radical alkylcarbonyle ;
- un radical hydroxylalcoxyalkyle ;
- un radical amino,

20 - un radical moalkylamino ou dialkylamino ;

- un radical aminoalkyle, l'amine pouvant être mono ou disubstitué par un radical alkyle, acétyle ou hydroxyalkyle ;
- un radical hydroxy- et amino- alkyle ;
- un radical carboxyle ;

25 - un radical carboxyalkyle ;

- un radical carbamoyle ;
- un radical carbamoylalkyle ;
- un radical alkoxy carbonyle ;
- un radical mono- ou dialkyl- aminocarbonyle ;

30 •  $R_4$  représente

- un radical alkyle pouvant être insaturé ;
- un radical hydroxyalkyle ;
- un radical alcoxyalkyle ;

- un radical alkylcarbonyle ;
- un radical hydroxalcoxoalkyle ;
- un radical aminoalkyle, l'amine pouvant être mono ou disubstitué par un radical alkyle, acétyle, hydroxyalkyle ;

5 - un radical hydroxy- et amino- alkyle ;

- un radical carboxyle ;
- un radical carboxyalkyle ;
- un radical carbamoyle ;
- un radical carbamoylalkyle ;

10 - un radical alkoxy carbonyle ;

- un radical mono- ou dialkyl- aminocarbonyle ;

• m est compris entre 0 et 4 inclus, étant entendu que lorsque m est supérieur ou égal à 2 alors les radicaux R<sub>4</sub> peuvent être identiques ou différents.

2. Composition selon la revendication 1 dans laquelle R<sub>1</sub> est un radical alkyle, hydroxyalkyle ou aminoalkyle, alcoxy, hydroxalcoxy.

15 3. Composition selon la revendication 1 ou 2 dans R<sub>1</sub> est choisi parmi un radical méthyle, hydroxyméthyle, 2-hydroxyéthyle, 1,2-dihydroxyéthyle, méthoxy, 2-hydroxyéthoxy.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes

20 dans laquelle n est égal à 0 ou 1.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle R<sub>2</sub> est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, un radical alkyle substitué par un hétérocyclique azoté et/ou oxygéné, saturé ou insaturé, à 4, 5 ou 6 atomes, un radical alcoxycarbonyle, un radical alkyle substitué en position 2 ou plus

25 par un ou plusieurs radicaux hydroxy.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle R<sub>2</sub> est le radical 2-hydroxyéthyl, le radical 3 (1-pyrrolidinyl)propyle, le radical méthyle, le radical acétyle, l'hydrogène.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes

30 dans laquelle R<sub>3</sub> est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, un radical alkyle substitué par un ou plusieurs hydroxy, un radical alkyle substitué par un ou plusieurs amino, un radical carboxyle.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle R<sub>3</sub> est choisi parmi le radical hydrogène, le radical hydroxyle, le radical carboxyle, le radical amino, le radical hydroxyméthyle, le radical aminométhyle.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes  
5 dans laquelle R<sub>4</sub> est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, un radical alkyle substitué par un ou plusieurs hydroxy, un radical alkyle substitué par un ou plusieurs amino, un radical carboxyle.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle R<sub>4</sub> est choisi parmi l'hydrogène.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle la base d'oxydation de formule (I) est choisie parmi  
4-(4-Méthyl-[1,4]diazepan-1-yl)-phénylamine  
4-[1,4]Diazepan-1-yl-phénylamine  
4-[4-(3-Pyrrolidin-1-yl-propyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-phénylamine  
2-[4-(4-Amino-phényl)-[1,4]diazepan-1-yl]-éthanol  
1-[4-(4-Amino-phényl)-[1,4]diazepan-1-yl]-éthanone  
4-(4-Amino-phényl)-[1,4]diazepane-1-carboxamidine  
4-(4-Amino-phényl)-N,N-diméthyl-[1,4]diazepane-1-carboxamidine  
1-(4-Amino-phényl)-4-méthyl-[1,4]diazepan-6-ol  
1-(4-Amino-phényl)-4-méthyl-[1,4]diazepan-6-ylamine  
1-(4-Amino-phényl)-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-[1,4]diazepan-6-ol  
1-(4-Amino-phényl)-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-[1,4]diazepan-6-ylamine  
1-(4-Amino-phényl)-4-(2-hydroxy-ethyl)-[1,4]diazepan-6-ol  
2-[6-Amino-4-(4-amino-phényl)-[1,4]diazepan-1-yl]-éthanol  
2-[4-(4-Amino-phényl)-6-hydroxyméthyl-[1,4]diazepan-1-yl]-éthanol  
2-Méthyl-4-(4-méthyl-[1,4]diazepan-1-yl)-phénylamine  
4-[1,4]Diazepan-1-yl-2-méthyl-phénylamine  
2-Méthyl-4-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-[1,4]diazepan-1-yl]-phénylamine  
2-[4-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-[1,4]diazepan-1-yl]-éthanol  
1-[4-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-[1,4]diazepan-1-yl]-éthanone  
4-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-[1,4]diazepane-1-carboxamidine  
4-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-N,N-diméthyl-[1,4]diazepane-1-carboxamidine  
1-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-4-méthyl-[1,4]diazepan-6-ol

1-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-4-méthyl-[1,4]diazepan-6-ylamine  
1-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-[1,4]diazepan-6-ol  
1-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-[1,4]diazepan-6-ylamine  
1-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-4-(2-hydroxy-ethyl)-[1,4]diazepan-6-ol  
2-[6-Amino-4-(4-amino-3-méthyl-phényl)-[1,4]diazepan-1-yl]-ethanol  
2-[4-(4-Amino-3-méthyl-phényl)-6-hydroxyméthyl-[1,4]diazepan-1-yl]-éthanol

12. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle la ou les bases d'oxydation de formule (I) sont présentes en quantité comprise 0,001 et 10 %, de préférence entre 0,005 et 6 %.

5 13. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant un ou plusieurs coupleurs choisis parmi les métaphénylènediamines, les méta-aminophénols, les métadiphénols, les coupleurs naphtaléniques et les coupleurs hétérocycliques et leurs sels d'addition.

10 14. Composition selon l'une quelconque des revendications comprenant une base d'oxydation additionnelle choisie parmi les paraphénylènediamines, les bis-phénylalkylènediamines, les para-aminophénols, les ortho-aminophénols, les bases hétérocycliques, et leurs sels d'addition.

15 15. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant de plus un colorant direct.

16. Procédé de teinture d'oxydation des fibres kératiniques caractérisé en ce qu'on applique sur les fibres au moins une composition telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 15, et qu'on révèle la couleur à l'aide d'un agent oxydant.

20 17. Procédé selon la revendication 16 dans lequel l'agent oxydant est choisi parmi le peroxyde d'hydrogène, le peroxyde d'urée, les bromates de métaux alcalins, les persels, les peracides et les enzymes oxydases.

18. Procédé selon l'une des revendications 16 ou 17 dans lequel l'agent oxydant est mélangé au moment de l'emploi à la composition telle que définie selon l'une quelconque des revendications 1 à 15.

25 19. Procédé selon l'une quelconque des revendications 16 ou 17 dans lequel l'agent oxydant est appliqué sous forme de composition oxydante

simultanément ou séquentiellement à la composition telle que définie selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 sur les fibres.

20. Dispositif à plusieurs compartiments ou "kit" de teinture à plusieurs compartiments, dans lequel un premier compartiment contient une composition telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 15 et un deuxième compartiment contient une composition oxydante.

21. Produit coloré susceptible d'être obtenu par condensation oxydative d'une composition telle que définie selon l'une quelconque des revendications 1 à 15.

22. Dérivé de paraphénylénediamine de formule (I) telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 11 à l'exception du 4-(4-méthyl-[1,4]diazepan-1-yl)-phénylamine, 4-(4-méthyl 1,4-diazacycloheptan-1-yl) aniline, 3-cyano 4-(4-t-butoxycarbonyl 1,4-cyclodiazacycloheptane) aniline, 4-(4-butoxycarbonyl 1,4-diazacycloheptane)aniline.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No  
PCT/FR 02/02822A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D243/08 A61K7/13

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 58926 A (CELLTECH THERAPEUTICS LTD ;DAVIS JEREMY MARTIN (GB); DAVIS PETER D) 30 December 1998 (1998-12-30) page 51, line 5 ---	11
X	JP 11 139969 A (TANABE SEIYAKU CO LTD) 25 May 1999 (1999-05-25) example 218 ---	22
P, X	WO 02 06278 A (ARORA SUDERSHAN K ;MEHTA ANITA (IN); RAY ABHIJIT (IN); DAS BISWAJIT) 24 January 2002 (2002-01-24) page 84; example 55C ---	22 -/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## ° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 November 2002

Date of mailing of the international search report

25/11/2002

## Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

## Authorized officer

Seitner, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte d Application No  
PCT/FR 02/02822

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 38175 A (HENKEL KGAA ;HOEFFKES HORST (DE); MEINIGKE BERND (DE); ROSE DAVID) 3 September 1998 (1998-09-03) cited in the application example 1 claims 1,7 ---	1,16,22
A	EP 0 962 452 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 8 December 1999 (1999-12-08) claims 5,17 ---	1,16,22

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/FR 02/02822

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9858926	A	30-12-1998	AU EP WO JP US	8117798 A 0989985 A1 9858926 A1 2002504926 T 6133257 A		04-01-1999 05-04-2000 30-12-1998 12-02-2002 17-10-2000
JP 11139969	A	25-05-1999		NONE		
WO 0206278	A	24-01-2002	AU WO US	6937001 A 0206278 A1 2002103186 A1		30-01-2002 24-01-2002 01-08-2002
WO 9838175	A	03-09-1998	DE AU AU BR CN WO EP HU JP NO PL SK US	19707545 A1 731108 B2 6722998 A 9807857 A 1248250 T 9838175 A1 0966449 A1 0001491 A2 2001513766 T 994115 A 335025 A1 115599 A3 6165230 A		27-08-1998 22-03-2001 18-09-1998 22-02-2000 22-03-2000 03-09-1998 29-12-1999 28-09-2000 04-09-2001 25-08-1999 27-03-2000 16-05-2000 26-12-2000
EP 0962452	A	08-12-1999	US EP JP	5993491 A 0962452 A1 11349564 A		30-11-1999 08-12-1999 21-12-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den internationale No

PCT/FR 02/02822

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 C07D243/08 A61K7/13

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 58926 A (CELLTECH THERAPEUTICS LTD ;DAVIS JEREMY MARTIN (GB); DAVIS PETER D) 30 décembre 1998 (1998-12-30) page 51, ligne 5 ---	11
X	JP 11 139969 A (TANABE SEIYAKU CO LTD) 25 mai 1999 (1999-05-25) exemple 218 ---	22
P, X	WO 02 06278 A (ARORA SUDERSHAN K ;MEHTA ANITA (IN); RAY ABHIJIT (IN); DAS BISWAJIT) 24 janvier 2002 (2002-01-24) page 84; exemple 55C ---	22 -/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 novembre 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25/11/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Seitner, I

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 98 38175 A (HENKEL KGAA ;HOEFFKES HORST (DE); MEINIGKE BERND (DE); ROSE DAVID) 3 septembre 1998 (1998-09-03) cité dans la demande exemple 1 revendications 1,7 ---	1,16,22
A	EP 0 962 452 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 8 décembre 1999 (1999-12-08) revendications 5,17 ---	1,16,22

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dernière Internationale No  
PCT/FR 02/02822

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9858926	A 30-12-1998	AU 8117798 A EP 0989985 A1 WO 9858926 A1 JP 2002504926 T US 6133257 A	04-01-1999 05-04-2000 30-12-1998 12-02-2002 17-10-2000
JP 11139969	A 25-05-1999	AUCUN	
WO 0206278	A 24-01-2002	AU 6937001 A WO 0206278 A1 US 2002103186 A1	30-01-2002 24-01-2002 01-08-2002
WO 9838175	A 03-09-1998	DE 19707545 A1 AU 731108 B2 AU 6722998 A BR 9807857 A CN 1248250 T WO 9838175 A1 EP 0966449 A1 HU 0001491 A2 JP 2001513766 T NO 994115 A PL 335025 A1 SK 115599 A3 US 6165230 A	27-08-1998 22-03-2001 18-09-1998 22-02-2000 22-03-2000 03-09-1998 29-12-1999 28-09-2000 04-09-2001 25-08-1999 27-03-2000 16-05-2000 26-12-2000
EP 0962452	A 08-12-1999	US 5993491 A EP 0962452 A1 JP 11349564 A	30-11-1999 08-12-1999 21-12-1999